



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:



HR P20020453A A2

BC
HR P20020453A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 487/02**
A 61 K 31/41
A 61 P 35/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 23.05.2002.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.12.2003.

(71) Podnositelj prijave:
(72) Izumitelj:

Pliva d.d., Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR
Mladen Merćep, Majstora Radonje 10, 10000 Zagreb, HR
Milan Mesić, Slavenskog 8, 10000 Zagreb, HR
Dijana Pešić, Prokljanska 18, 22000 Šibenik, HR
Renata Rupčić, Našićka 5, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **1,3-DIAZA-DIBENZOAZULENI KAO INHIBITORI PRODUKCIJE FAKTORA NEKROZE TUMORA
I MEĐUPRODUKTI ZA NJIHOVU PRIPRAVU**

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na derivate 1,3-diaza-dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuprodukte za njihovu pripravu, kao i na njihove anti-inflamatorne učinke, a posebno na inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- α (TNF- α od engl. tumor necrosis factor- α), inhibiciju produkcije interleukina-1 (IL-1) te na njihovo analgetsko djelovanje.

OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na derivate 1,3-daza-dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuproekte za njihovu pripravu, kao i na njihove anti-inflamatorne učinke, a posebno na inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- α (TNF- α od engl. tumor necrosis factor- α), inhibiciju produkcije interleukina-1 (IL-1) te na njihovo analgetsko djelovanje.

Stanje na području tehnike

Postoji nekoliko literaturnih podataka koji se odnose na različite derivate 1,3-daza-dibenzoazulena i njihovu pripravu. Poznato je da derivati 1,3-daza-dibenzoazulena i njihove soli pokazuju anti-inflamatorno djelovanje i predstavljaju novu klasu spojeva spomenutog učinka. Tako je u seriji patenata (U.S. Pat. Br. 3,711,489; U.S. Pat. Br. 3,781,294 i CA Pat. Br. 967,573) opisana priprava dibenzoazulena imidazolskog reda s različitim supstituentima na položaju 2 kao što su: trifluorometil, piridil, naftil, fenil i supstituirani fenil. Slično djelovanje pokazuju i odgovarajući imidazoli s alkiltio supstituentima na položaju 2 (U.S. Pat. Br. 4,198,421; EP Pat. Br. 372,445 i WO Pat. prijava Br. 9,118,885).

Također, poznati su i 1-tia-dibenzoazuleni s aminoalkiloksi supstituentima na tiofenskom prstenu, koji pokazuju anti-inflamatorno djelovanje (WO Pat. prijava Br. 01/878990). Prema našim saznanjima i dostupnim literaturnim podacima, dibenzoazuleni imidazolskog reda koji na imidazolskom prstenu imaju hidroksialkil, alkiloksi, aminoalkiloksi, karbokksi, acetil ili amino skupinu, a koji su predmet ovog izuma, nisu do sada pripravljeni niti opisani. Isto tako, nije poznato da bi takvi spojevi posjedovali anti-inflamatorno i ili analgetsko djelovanje što je također predmet ovog izuma.

TNF- α je definiran kao serumski faktor induciranih endotoksinom koji uzrokuje nekrozu tumora *in vitro* i *in vivo* (Carswell EA et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1975, 72:3666-3670). Osim antitumorske aktivnosti, TNF- α posjeduje i brojne druge biološke aktivnosti važne u homeostazi organizma te u patofiziološkim stanjima. Glavni izvori TNF- α su monociti-makrofazi, T-limfociti i mastociti.

Do povećanog interesa za pronalaženje novih inhibitora TNF- α , kao mogućih potentnih lijekova za reumatoidni artritis (RA), dovelo je otkriće da anti-TNF- α protutijela (cA2) imaju učinak u tretiranju oboljelih od RA (Elliott M et al., *Lancet*, 1994, 344:1105-1110). Reumatoidni artritis je autoimuna kronična upalna bolest karakterizirana irreverzibilnim patološkim promjenama na zglobovima. Osim u liječenju RA, TNF- α antagonisti mogu se primjeniti i kod brojnih patoloških stanja i bolesti kao što su spondilitis, osteoartritis, giht i ostala artrična stanja, sepsa, septički šok, toksični šok sindrom, atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza, glomerulonefritis, lupus eritematosus, skleroderma, astma, kaheksija, kronična opstruktivna plućna bolest, kongestivni zastoj srca, rezistencija na inzulin, plućna fibroza, multipla skleroza, Chronova bolest, ulcerativni kolitis, virusne infekcije i AIDS.

Neki od dokaza koji upućuju na biološku važnost TNF- α dobiveni su *in vivo* eksperimentima na miševima kojima su inaktivirani geni za TNF- α ili njegov receptor. Takve su životinje rezistentne na kolagenom inducirani artritis (Mori L et al., *J. Immunol.*, 1996, 157:3178-3182) i na endotoksinom izazvani šok (Pfeffer K et al., *Cell*, 1993, 73:457-467). U pokusima sa životinjama kod kojih je razina TNF- α povišena, dolazi do kroničnog upalnog poliartritisa (Georgopoulos S et al., *J. Inflamm.*, 1996, 46:86-97; Keffler J et al., *EMBO J.*, 1991, 10:4025-4031) koji ima sličnost sa RA i čiju sliku ublažavaju inhibitori produkcije TNF- α . Tretman ovakvih upalnih i patoloških stanja obično uključuje aplikaciju nesteroidnih protuupalnih lijekova, a u težim oblicima daju se soli zlata, D-penicilinamin ili metotreksat. Navedeni lijekovi djeluju simptomatski, ali ne zaustavljaju patološki proces. Novi pristup u terapiji reumatoidnog artritisa zasniva se na lijekovima kao što su tenidap, leflunomide, ciklosporin, FK-506 te na biomolekulama koje neutraliziraju djelovanje TNF- α . Na tržištu se trenutno nalazi fuzijski protein solubilnog receptora za TNF- α etanercept (Enbrel, Immunex/Wyeth) te kimeričko monoklonsko protutijelo miša i čovjeka, infliximab (Remicade, Centocor). Osim u terapiji RA, etanercept i infliximab odobreni su i u liječenju Chronove bolesti (*Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000, 9:103).

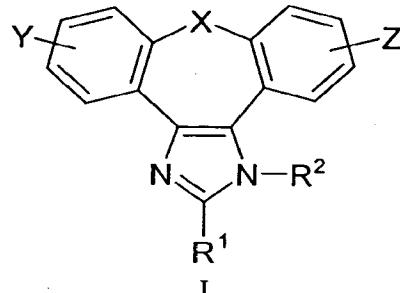
U optimalnoj terapiji RA uz inhibiciju sekrecije TNF- α , važna je i inhibicija sekrecije IL-1, jer je IL-1 važan citokin u staničnoj regulaciji i imunoregulaciji te u patofiziološkim stanjima kao što je upala (Dinarello CA et al., *Rev. Infect. Disease*, 1984, 6:51). Poznate biološke aktivnosti IL-1 su: aktivacija T-stanica, indukcija povišene temperature, stimulacija sekrecije prostanglandina ili kolagenaze, kemotaksija neutrofila te smanjenje nivoa željeza u plazmi (Dinarello CA, *J. Clinical Immunology*, 1985, 5:287). Poznata su dva receptora na koji se IL-1 može vezati: IL-1RI i IL-1RII. Dok IL-1RI prenosi signal intracelularno, IL-1RII iako na površini stanice ne prenosi signal unutar stanice. Budući da IL1-RII veže IL-1 kao i IL1-RI, on može djelovati kao negativni regulator učinaka IL-1. Osim tog mehanizma regulacije prijenosa signala, u stanicama je prisutan još jedan prirodnji antagonist IL-1 receptora (IL-1ra). Ovaj protein veže se na IL-1RI, ali ne dovodi do njegove pobude. Potentnost IL-1ra u zaustavljanju IL-1 potaknutog prijenosa signala nije velika te je potrebna 500 puta veća koncentracija IL-1ra od koncentracije IL-1 da bi se postigao prekid u prijenosu signala. Rekombinantni humani IL-1ra (Amgen) klinički je testiran (Bresnihan B et al., *Arthritis Rheum.*, 1996, 39:73) i dobiveni rezultati ukazuju na poboljšanje kliničke slike kod RA pacijenata u odnosu na placebo. Ovi rezultati upućuju na važnost inhibicije djelovanja IL-1 pri tretiranju bolesti kod kojih je produkcija IL-1 poremećena, kao što je RA.

Budući da postoji sinergijsko djelovanje TNF- α i IL-1, dualni TNF- α i IL-1 inhibitori mogu se primjenjivati u tretiranju stanja i bolesti vezanih uz povećano lučenje TNF- α i IL-1.

Rješenje tehničkog problema

5

Ovaj izum odnosi se na spojeve 1,3-daza-dibenzoazulena formule I:



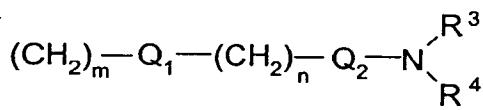
gdje

10 X može biti CH_2 , ili heteroatom kao O , S , $\text{S}(\text{=O})$, $\text{S}(\text{=O})_2$, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina;

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluorometoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, N -($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

15 R^1 može biti halogen, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, ariloksi, amino, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)amino, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilamino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkiloksikarbonil ili ariloksikarbonil, karbamoil, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, cijano, nitro;

20 ili supstituent prikazan formulom II:



II

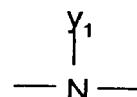
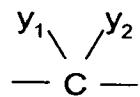
gdje

25 R^3 i R^4 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m imaznačenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

Q_1 i Q_2 neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:



30

gdje supstituenti

Y_1 i Y_2 neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil ili aril, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

35 R^2 ima značenje vodika, po potrebi supstituiranog ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkila ili arila) ili zaštitne skupine: formil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksikarbonil, arilalkiloksikarbonil, aroil, arilalkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsilil; kao i na njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate.

Izraz "halo", "hal" ili "halogen" odnosi se na atom halogena, koji može biti: fluor, klor, brom ili jod.

40

5 Izraz "alkil" odnosi se na alkilne skupine koje imaju značenje alkana iz kojih su izvedeni radikali koji mogu biti ravnolančani, razgranati ili ciklički ili pak kombinacija ravnolančanih i cikličkih te razgranatih i cikličkih. Preferirani ravnolančani ili razgranati alkili su npr. metil, etil, propil, *iso*-propil, butil, *sec*-butil i *tert*-butil. Preferirani ciklički alkili su npr. ciklopentil ili cikloheksil.

10 Izraz "haloalkil" odnosi se na alkilne skupine koje moraju biti supstituirane s najmanje jednim atomom halogena. Najčešći haloalkili su npr. klorometil, diklorometil, trifluorometil ili 1,2-diklorpropil.

15 Izraz "alkenil" odnosi se na alkenilne skupine koje imaju značenje ugljikovodičnih radikala koji mogu biti ravnolančani, razgranati ili ciklički ili su pak kombinacija ravnolančanih i cikličkih ili razgranatih i cikličkih, a imaju najmanje jednu ugljik-ugljik dvostruku vezu. Najčešći alkenili su etenil, propenil, butenil ili cikloheksenil.

20 Izraz "alkinil" odnosi se na alkinilne skupine koje imaju značenje ugljikovodičnih radikala koji su ravnolančani ili razgranati i sadrže najmanje jednu, a najviše dvije trostrukе ugljik-ugljik veze. Najčešći alkinili su npr. etinil, propinil ili butinil.

25 Izraz "alkoksi" odnosi se na ravnolančane ili razgranate lance alkoksi skupine. Primjeri takvih skupina su metoksi, propoksi, prop-2-oksi, butoksi, but-2-oksi ili metilprop-2-oksi.

30 Izraz "aril" odnosi se na skupine koje imaju značenje aromatskog prstena npr. fenil, kao i na kondenzirane aromatske prstenove. Aril sadrži jedan prsten s najmanje 6 ugljikovih atoma ili dva prstena s ukupno 10 ugljikovih atoma te s naizmjeničnim dvostrukim (rezonantnim) vezama između ugljikovih atoma. Najčešće korišteni arili su npr. fenil ili naftil. Općenito, arilne skupine mogu biti vezane na ostatak molekule bilo kojim raspoloživim ugljikovim atomom direktnom vezom ili preko C₁-C₄-alkilenske skupine kao npr. metilenske ili etilenske.

35 Izraz "heteroaril" odnosi se na skupine koje imaju značenje aromatskih i djelomično aromatskih skupina monocikličkog ili bicikličkog prstena s 4 do 12 atoma od kojih je najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N, pri čemu je raspoloživi dušikov ili ugljikov atom mjesto vezanja skupine za ostatak molekule bilo direktnom vezom ili preko ranije definirane C₁-C₄-alkilenske skupine. Primjeri ovog tipa su tiofenil, piroil, imidazolil, piridinil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, kinolinil ili triazinil.

40 Izraz "heterocikl" odnosi se na peteročlane ili šesteročlane potpuno zasićene ili djelomično nezasićene heterocikličke skupine koje sadrže najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N pri čemu je raspoloživ dušikov ili ugljikov atom mjesto vezanja skupine za ostatak molekule bilo direktnom vezom ili preko ranije definirane C₁-C₄-alkilenske skupine. Najčešći primjeri su morfolinil, piperidinil, piperazinil, pirolidinil, pirazinil ili imidazolil.

45 Izraz "alkanoil" skupina odnosi se na ravnolančane lance acil skupine kao što su npr. formil, acetil ili propanoil.

50 Izraz "aroil" skupina odnosi se na aromatske acil skupine kao što je npr. benzoil.

55 Izraz "po potrebi supstituirani" alkil odnosi se na alkilne skupine koje mogu biti po potrebi dodatno supstituirane s jednim, dva, tri ili više supstituenata. Takvi supstituenti mogu biti atom halogena (prvenstveno fluor ili klor), hidroksi, C₁-C₄-alkoksi (prvenstveno metoksi ili etoksi), tiol, C₁-C₄-alkiltio (prvenstveno metiltio ili etiltio), amino, N-(C₁-C₄)alkilamino (prvenstveno N-metilamino ili N-etylamino), N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino (prvenstveno dimetilamino ili dietilamino), sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil ili etilsulfonil), sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil).

60 Izraz "po potrebi supstituirani" alkenil odnosi se na alkenilne skupine po potrebi dodatno supstituirane s jednim, dva ili tri atoma halogena. Takvi supstituenti mogu npr. biti 2-kloretenil, 1,2-dikloetenil ili 2-brom-propen-1-il.

Izraz "po potrebi supstituirani" aril, heteroaril ili heterocikl odnosi se na arilne, heteroarilne i heterocikličke skupine koje mogu biti po potrebi dodatno supstituirane s jednim ili dva supstituenta. Supstituenti mogu biti halogen (prvenstveno klor ili fluor), C₁-C₄-alkil (prvenstveno metil, etil ili izopropil), cijano, nitro, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi (prvenstveno metoksi ili etoksi), tiol, C₁-C₄-alkiltio (prvenstveno metiltio ili etiltio), amino, N-(C₁-C₄)alkilamino (prvenstveno N-metilamino ili N-etylamino), N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino (prvenstveno N,N-dimetilamino ili N,N-dietilamino), sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil ili etilsulfonil), sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil).

Kada X ima značenje NR^a, a R^a značenje zaštitne skupine, onda se R^a odnosi na skupine kao što su alkil (prvenstveno metil ili etil), alkanoil (prvenstveno acetil), alkoksikarbonil (prvenstveno metoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil), arilmekoksikarbonil (prvenstveno benziloksikarbonil), aroil (prvenstveno benzoil), arilalkil (prvenstveno benzil), alkilsilil (prvenstveno trimetilsilil) ili alkilsilalkoksialkil (prvenstveno trimetilsiloksimetil).

Kada R^3 i R^4 zajedno s N imaju značenje heteroarila ili heterocikla, to znači da takvi heteroarili ili heterocikli imaju barem jedan ugljikov atom zamijenjen atomom dušika preko kojeg su skupine povezane s ostatkom molekule. Primjeri takvih skupina su morfolin-4-il, piperidin-1-il, pirolidin-1-il, imidazol-1-il ili piperazin-1-il.

5 Izraz "farmaceutski prikladne soli" odnosi se na soli spojeva formule I, a uključuju npr. soli s C_1 - C_4 -alkihalogenidima (prvenstveno metilbromidom, metilkloridom) (kvaterne amonijeve soli), anorganskim kiselinama (klorovodična, bromovodična, fosforna, metafosforna, dušična ili sumporna) ili organskim kiselinama (vinska, octena, limunska, maleinska, mlijecna, fumaratna, benzojeva, sukcinatna, metansulfonska ili p-toluensulfonska).

10 Neki spojevi formule I mogu s organskim ili anorganskim kiselinama ili bazama formirati soli te su i one uključene u ovaj izum.

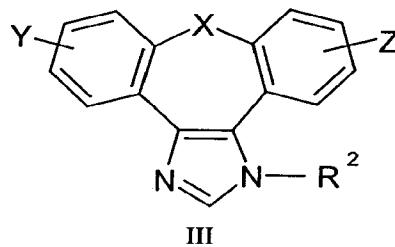
Solvati (najčešće hidrati) koje mogu tvoriti spojevi formule I ili njihove soli su također predmet ovog izuma.

15 Ovisno o prirodi pojedinih supsticenata, spojevi formule I mogu imati geometrijske izomere te jedan ili više kiralnih centara, tako da mogu postojati enantiomeri ili diastereoizomeri. Ovaj izum odnosi se i na takve izomere i njihove smjese, uključujući i racemate.

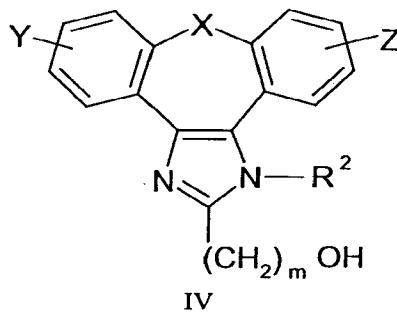
Ovaj izum odnosi se također na sve moguće tautomerne forme pojedinih spojeva formule I.

20 Daljnji predmet ovog izuma odnosi se na pripravu spojeve formule I prema postupcima koji uključuju:

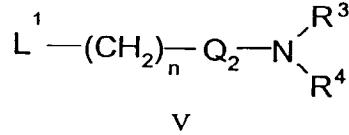
a) za spojeve formule I, gdje R^1 ima značenje CHO
formiliranje spojeva formule III:



b) za spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje $-O-$
reakciju alkohola formule IV

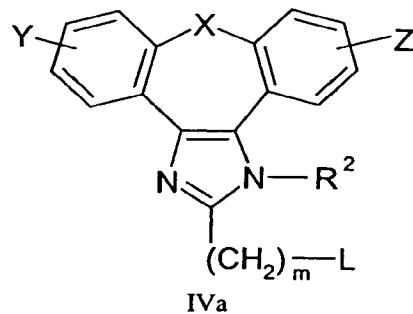


30 sa spojevima formule V:

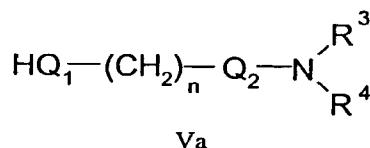


gdje L^1 ima značenje odlazeće skupine

35 c) za spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje $-O-$, $-NH-$, $-S-$, ili $-C\equiv C-$
reakciju spojeva formule IVa:

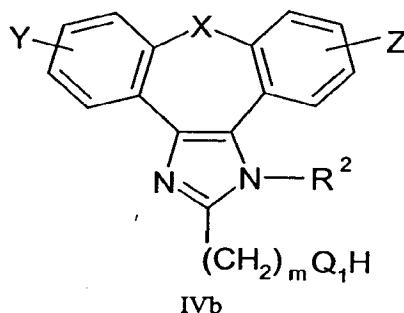


gdje L ima značenje odlazeće skupine
sa spojevima formule Va:



5

d) za spojeve gdje Q_1 ima značenje $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ ili $-\text{S}-$
reakciju spojeva formule IVb:



10

sa spojevima formule V, gdje L^1 ima značenje odlazeće skupine

15

e) za spojeve gdje Q_1 ima značenje $-\text{C}=\text{C}-$
reakciju spojeva formule IVb, gdje Q_1 ima značenje karbonila, sa fosfornim ilidima.

15

Metode priprave:

a) Spojevi formule I, gdje R^1 ima značenje CHO mogu se dobiti formiliranjem spojeva formule III, gdje R^2 ima značenje zaštitne skupine djelovanjem *n*-butillitija pri sniženoj temperaturi od -80°C kroz vrijeme do 30 minuta, nakon čega se doda *N,N*-dimetilformnamid i reakcija se nastavi pri sobnoj temperaturi. Proizvodi se mogu izolirati i pročistiti kristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

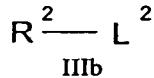
Polazni spojevi za pripravu spojeva formule III, odgovarajući dibenzo-azuleni formule IIIa:



25

poznati su od ranije ili su priređeni metodama opisanim za pripravu analognih spojeva.

Tako npr. spojevi formule III mogu se prirediti polazeći od α -diketona dibenzo-oksipina ili dibenzo-tiepina. Djelovanjem aldehida i amonijeva acetata na α -diketone dolazi do ciklizacije i formiranje kondenziranog imidazolskog prstena. Reakcijom s paraformaldehidom nastaje nesupstituirani imidazolski prsten. Sličan slijed reakcija već je ranije opisan u literaturi (Lombardino JG et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1974, 11:17-21). Zaštitom slobodne NH skupine (WO Pat.prijava Br. 98/47892) spojeva formule IIIa djelovanjem spojeva formule IIIb:



gdje L^2 ima značenje odlazeće skupine kao što je halogen (najčešće klor ili brom), nastaju spojevi III, kao smjesa 1 i 3-supstituiranih izomera. Reakcija se provodi u organskim otapalima kao što je dimetilsulfoksid, tetrahidrofuran, benzen ili toluen uz dodatak jake baze kao što je natrijev hidrid pri povišenoj temperaturi od 50°C do 150°C kroz 1 do 5 sati. Sirovi produkt može se izolirati i pročistiti prekristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

b) Spojevi formule I mogu se pripraviti reakcijom alkohola formule IV i spojeva formule V, gdje L^1 ima značenje odlazeće skupine koja može biti atom halogena (najčešće brom, jod ili klor) ili sulfoniloksi skupina (najčešće trifluormetilsulfonilksi ili *p*-toluensulfonilksi). Reakcija kondenzacije može biti provedena prema metodama koje su opisane za pripravu analognih spojeva (Menozzi G et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34:963-968 ili WO Pat prijava Br. 01/87890). Reakcija se provodi pri temperaturi od 20°C do 100°C, kroz 1-24, u dvo faznom sustavu (najbolje 50%-tni natrijev hidroksid/toluen) u prisutnosti phase-transfer katalizatora (najbolje benzil-trietil-amonij-klorid, benzil-trietil-amonij-bromid, cetil-trimetil-bromid). Nastali produkti su nakon obrade reakcijske smjese izolirani prekristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

Polazni spojevi, alkoholi formule IV, mogu se prirediti iz spojeva formule I, gdje R^1 ima značenje pogodne funkcionalne skupine. Tako se npr. alkoholi formule IV mogu dobiti redukcijom aldehidne, karboksilne ili alkiksikarbonilne skupine (npr. metlioksikarbonil ili etioksikarbonil) korištenjem metalnih hidrida kao što su litij-aluminij-hidrid ili natrij-bor-hidrid. Nadalje alkoholi formule IV mogu se pripraviti hidrolizom odgovarajućih estera u baznom ili kiselom mediju.

Polazni spojevi formule V poznati su od ranije ili su priređeni prema metodama koje su opisane za pripravu analognih spojeva.

c) Spojevi formule I prema ovom postupku mogu se pripraviti reakcijom spojeva formule IVa, gdje L ima značenje odlazeće skupine ranije definirane za L^1 i spojeva formule Va, gdje Q_1 ima značenje kisika, dušika, sumpora ili $C\equiv C$. Najpogodnije reakcije kondenzacije literaturno su opisane reakcije nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu.

Polazne spojeve formule IVa (najčešće halogenide) moguće je dobiti halogeniranjem (npr. bromiranje ili kloriranje) spojeva formule IV uobičajenim sredstvima za halogeniranje (bromovodična kiselina, PBr_3 , $SOCl_2$ ili PCl_5) literaturno opisanim postupcima. Dobiveni spojevi mogu se izolirati ili se bez izolacije, kao pogodni intermedijeri, mogu koristiti za pripravu spojeva formule I.

Polazni spojevi formule Va od ranije su poznati ili su priređeni prema metodama koje su opisane za pripravu analognih spojeva.

d) Spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje $-O-$, $-NH-$ ili $-S-$ moguće je pripraviti kondenzacijom spojeva formule IVb i spojeva formule V, gdje L^1 ima značenje ranije definirane odlazeće skupine. Reakciju je moguće provesti kod reakcijskih uvjeta opisanih u Metodi b ili kod uvjeta literaturno opisanih reakcija nukleofilne supstitucije. Polazni alkoholi, amini ili tioli mogu se dobiti reakcijom vode, amonijaka ili sumporovodika sa spojevima IVa prema literaturno opisanim postupcima.

e) Alkoholi strukture IV mogu se oksidirati u odgovarajuće spojeve formule IVb, gdje Q_1 ima značenje karbonila, a koji dalje mogu reakcijom s odgovarajućim ilidnim reagensima rezultirati produženjem lanca i formiranjem alkenilnog supstituenta s karbonilnom ili esterskom skupinom kao što je opisano u HR Pat. prijava Br. 20000310.

Osim gore spomenutih reakcija, spojevi formule I mogu biti pripravljeni transformacijom drugih spojeva formule I te se podrazumjeva da ovaj izum obuhvaća i takve spojeve i postupke. Posebni primjer promjene funkcionalne skupine je reakcija aldehidne skupine s odabranim fosfornim ilidima, pri čemu dolazi do produženja lanca i formiranjem alkenilnog supstituenta s karbonilnom ili esterskom skupinom kao što je to opisano u HR Pat. prijava Br. 20000310. Ove reakcije provode se u otapalima kao što su npr. benzen, toluen ili heksan pri povišenoj temperaturi (najčešće pri temperaturi vrenja).

Reakcijom spojeva formule IVa s 1-alkinom u baznom mediju (kao što je natrijev amid u amonijaku) dobivaju se spojevi formule I, gdje je Q_1 $-C\equiv C-$. Reakcijski uvjeti ovog postupka literaturno su opisani. U sličnim reakcijskim uvjetima (nukleofilna supstitucija) mogu se pripraviti različiti eterski, tioeterski ili aminski derivati.

5 Daljnji općeniti primjer transformacije je formiliranje spojeva formule I postupcima kao npr. Vilsmeir-ovom acilacijom ili reakcijom *n*-butillitija i *N,N*-dimetilformamida. Reakcijski uvjeti ovih postupaka literaturno su poznati.

10 Hidrolizom spojeva formule I koji posjeduju nitrilnu, amidnu ili estersku skupinu moguće je pripraviti spojeve s karboksilnom skupinom, koji su pogodni intermedijeri za pripravu drugih spojeva s novim funkcionalnim skupinama kao što su npr. esteri, amidi, halogenidi, anhidridi, alkoholi ili amini.

15 Daljnja mogućnost promjene supstituenata u spojevima formule I reakcije su oksidacije ili redukcije. Najčešće korištena oksidacijska sredstava su peroksidi (vodikov peroksid, *m*-klorperbenzojeva kiselina ili benzoilperoksid), permanganatni, kromatni ili perkloratni ion. Tako npr. oksidacijom alkoholne skupine piridinil-dikromatom ili piridinil-klorikromatom nastaje aldehidna skupina, koju je daljnjom oksidacijom moguće prevesti u karboksilnu skupinu. Oksidacijom spojeva formule I, gdje R¹ ima značenje alkila, s olovo-tetraacetatom u octenoj kiselini ili *N*-bromsukcinimidom uz katalitičku količinu benzoilperoksida, dobije se odgovarajući karbonilni derivat.

20 15 Selektivnom oksidacijom alkiltio skupine moguće je pripraviti alkilsulfonilne ili alkilsulfonilne skupine.

25 Redukcija spojeva s nitro skupinom omogućava pripravu amino spojeva. Reakcija se odvija kod uobičajenih uvjeta katalitičke hidrogenacije ili elektrokemijskim načinom. Katalitičkom hidrogenacijom uz paladij na ugljenu moguće je alkenilne supstituente prevesti u alkilne ili nitrilne skupine u aminoalkil.

30 20 Različiti supstituenti aromatskog sustava u spojevima formule I mogu se uvesti standardnim reakcijama supstitucije ili uobičajenim promjenama pojedinih funkcionalnih skupina. Primjeri takvih reakcija su aromatske supstitucije, alkilacije, halogeniranje, hidroksiliranje kao i oksidacija ili redukcija supstituenata. Reagensi i reakcijski uvjeti literaturno su poznati. Tako se npr. aromatskom supstitucijom uvodi nitro skupina u prisutnosti koncentrirane dušične i sumporne kiseline. Korištenjem acilhalogenida ili alkilhalogenida moguće je uvođenje acilne skupine ili alkilne skupine. Reakcija se odvija uz prisutnost Lewis-ovih kiselina kao npr. aluminij(III)-klorida ili željezo(III)-klorida u uvjetima Friedel-Crafts reakcije. Redukcijom nitro skupine dobiva se amino skupina koja se reakcijom diazotiranja prevodi u dobru izlaznu skupinu koja može biti zamjenjena jednom od sljedećih skupina: H, CN, OH, Hal.

35 30 Da bi se spriječilo nepoželjno sudjelovanje u kemijskim reakcijama često je potrebno zaštiti određene skupine kao što su npr. hidroksi, amino, tio ili karboksi. U tu svrhu može se koristiti velik broj zaštitnih skupina (Green TW, Wuts PGH, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999), a njihov odabir, upotreba i uklanjanje uobičajene su metode u kemijskoj sintezi.

40 35 Pogodna zaštita za amino ili alkilamino grupu su skupine kao npr. alkanoilna (acetil), alkoksikarbonilna (metoksikarbonil, etoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil); arilmeloksikarbonilna (benziloksikarbonil), aroil (benzoil) ili alkilsililna skupina (trimetilsilil ili trimetilsililetoksimetil). Uvjeti uklanjanja zaštitne skupine ovise o izboru i svojstvima te skupine. Tako se npr. acilne skupine kao što su alkanoil, alkoksikarbonil ili aroil mogu ukloniti hidrolizom u prisutnosti baze (natrijev ili kalijev hidroksid), *tert*-butoksikarbonil ili alkilsilil (trimetilsilil) mogu se ukloniti obradom pogodnom kiselinom (solna, sumporna, fosforna ili trifluorocetna), dok arilmeloksikarbonilna skupina (benziloksikarbonil) može biti uklonjena hidrogenacijom uz katalizator kao što je paladij na ugljenu.

45 40 Soli spojeva formule I mogu se prirediti opće poznatim postupcima kao npr. reakcijom spojeva formule I s odgovarajućom bazom ili kiselinom u pogodnom otapalu ili smjesi otapala npr. eterima (dietileter) ili alkoholima (etanol, propanol ili *iso*-propanol).

50 45 Daljnji predmet ovog izuma odnosi se na upotrebu predmetnih spojeva u liječenju inflamatornih bolesti i stanja, a posebno u svim bolestima i stanjima izazvanim prekomjernim lučenjem TNF- α i IL-1.

55 Efektivna doza inhibitora produkcije citokina ili medijatora upale koji su predmet ovog izuma ili farmakološki prihvatljive soli istih upotrebljivi su u proizvodnji lijekova za liječenje i profilaksu bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti koji su izazvani prekomjernom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale.

60 55 Ovaj izum više se specifično odnosi na efektivnu dozu inhibitora TNF- α koja se može odrediti uobičajenim metodama.

Nadalje, ovaj izum odnosi se na farmaceutski pripravak koji sadrži efektivnu netoksičnu dozu spojeva koji su predmet ovog izuma kao i farmaceutski prihvatljive nosioce ili otapala.

65 Priprava farmaceutskih pripravaka može uključivati miješanje, granuliranje, tabletiranje i otapanje sastojaka. Kemijski nosači mogu biti kruti ili tekući. Kruti nosači mogu biti: laktosa, sukroza, talk, želatina, agar, pektin, magnezijev stearat, masne kiseline i sl. Tekući nosači mogu biti sirupi, ulja kao što su maslinovo, suncokretovo ili sojino, voda i sl. Slično

5 tornu, nosač može još sadržavati i komponentu za usporeno otpuštanje aktivne komponente kao npr. gliceril monostearat ili gliceril distearat. Mogu biti primijenjeni razni oblici farmaceutskih pripravaka. Tako, ako je upotrijebljen kruti nosač, to mogu biti tablete, tvrde želatinozne kapsule, prašak ili zrnca koja se mogu davati u kapsulama per os. Količina tvrdog nosača može varirati, ali je uglavnom od 25 mg do 1 g. Ako je upotrijebljen tekući nosač, preparat bi bio u formi sirupa, emulzije, mekih želatinoznih kapsula, sterilnih injektabilnih tekućina kao što su ampule ili nevodenih tekućih suspenzija.

10 Spojevi koji su predmet ovog izuma mogu se aplicirati per os, parenteralno, lokalno, intranasalno, intrarektalno i intravaginalno. Parenteralni način ovdje ima značenje intravenozne, intramuskularne i subkutane aplikacije. Odgovarajuće pripravke spojeva koji su predmet ovog izuma moguće je primjenjivati u profilaksi, ali i u tretmanu 15 upalnih bolesti koje su uzrokovane prevelikom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale, u prvom redu TNF- α . Ovdje spadaju npr. reumatoidni artritis, reumatoidni spondilitis, osteoarthritis te druga artritična patološka stanja i bolesti, ekcemi, psorijaza i druga upalna stanja kože, upalne bolesti oka, Chronova bolest, ulcerativni kolitis i astma. Inhibitorni učinak spojeva koji su predmet ovog izuma na sekreciju TNF- α i IL-1 određen je sljedećim *in vitro* i *in vivo* eksperimentima:

Određivanje lučenja TNF- α i IL-1 u mononuklearnim stanicama periferne krvi čovjeka *in vitro*

20 Mononuklearne stanice humane periferne krvi (PBMC, od engleskog peripheral blood mononuclear cells) pripravljene su iz heparinizirane pune krvi nakon odvajanja PBMC na Ficoll-PaqueTMPlus (Amersham-Pharmacia). Za određivanje razine TNF- α , $3.5\text{-}5 \times 10^4$ stanica kultivirano je u ukupnom volumenu od $200 \mu\text{L}$, 18 do 24 sata na mikrotitarskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarića, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10% FBS (Fetal Bovine Serum, Biowhittaker) prethodno inaktiviranog na $56^\circ\text{C}/30$ min, 100 jedinica/mL penicilina, 100 mg/mL streptomicina i 20 mM HEPES (GIBCO). Stanice su inkubirane na 37°C u atmosferi s 5% CO_2 i 90% vlage. U negativnoj kontroli (NK) stanice su kultivirane samo u mediju, dok je lučenje TNF- α u pozitivnoj kontroli (PK) pobuđeno dodatkom 1 ng/mL lipopolisaharida (LPS, *E. coli* serotype 0111:B4, SIGMA). Učinak testiranih supstanci na lučenje TNF- α ispitivan je nakon njihova dodatka u kulture stanica stimuliranih LPS-om (TS). Razina TNF- α u staničnom supernatantu određena je postupkom ELISA prema sugestijama proizvođača (R&D Systems). Osjetljivost testa bila je $< 3 \text{ pg/mL}$ TNF- α . Razina IL-1 određena je u testu s istim uvjetima i jednakim brojem stanica te jednakom koncentracijom stimulusa 30 postupkom ELISA (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- α ili IL-1 izračunat je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK}) / (\text{PK-NK})] * 100.$$

35 IC_{50} vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF- α .

Aktivni su spojevi koji pokazuju IC_{50} sa $20 \mu\text{M}$ ili nižim koncentracijama.

Određivanje lučenja TNF- α i IL-1 u peritonealnim makrofazima miša *in vitro*

40 Za dobivanje peritonealnih makrofaga, mužjaci Balb/C mišjeg soja stari 8 do 12 tjdana injicirani su i.p. s $300 \mu\text{g}$ zimozana (SIGMA) otopljenog u fosfatnom puferu (PBS) u ukupnom volumenu od $0,1 \text{ mL}/\text{mišu}$. Nakon 24 sata miševi su eutanazirani u skladu sa Zakonom o dobrobiti laboratorijskih životinja. Peritonealna šupljina isprana je s 5 mL sterilne fiziološke otopine. Dobiveni peritonealni makrofazi isprani su dva puta sterilnom fiziološkom otopinom, te nakon zadnjeg centrifugiranja ($350 \text{ g}/10 \text{ min}$) resuspendirani u RPMI 1640 kojem je dodano 10% udjela FBS-a. Za određivanje lučenja TNF- α , 5×10^4 stanica/bunariću kultivirano je u ukupnom volumenu od $200 \mu\text{L}$, 18 do 24 sata u mikrotitarskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarića, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10% toplinom inaktiviranog fetalnog seruma goveda (FBS, Biowhittaker), 100 jedinica/mL penicilina, 100 mg/mL streptomicina, 20 mM HEPES i $50 \mu\text{M}$ 2-merkaptotetanol (sve od GIBCO). Stanice su inkubirane na 37°C u atmosferi s 5% CO_2 i 90% vlage. U negativnoj kontroli (NK) stanice su kultivirane samo u mediju dok je lučenje TNF- α u pozitivnoj kontroli (PK) pobuđeno dodatkom 10 ng/mL lipopolisaharida (LPS, *E. coli* serotype 0111:B4, SIGMA). Učinak supstanci na lučenje TNF- α ispitivan je nakon njihova dodatka u kulture stanica stimuliranih LPS-om (TS). Razina TNF- α i IL-1 u staničnom supernatantu određena je postupkom ELISA specifičnom za TNF- α ili IL-1 (R&D Systems, Biosource). Razina IL-1 određena je u testu identičnom testu za TNF- α ELISA-postupkom (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- α ili IL-1 izračunat je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK}) / (\text{PK-NK})] * 100.$$

55 IC_{50} vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF- α . Aktivni su spojevi kojima je IC_{50} $10 \mu\text{M}$ ili manji.

In vivo model LPS-om inducirane prekomjerne sekrecije TNF-α ili IL-1 u miševa

5 TNF-α ili IL-1 sekrecija u miševa bila je izazvana po prethodno opisanoj metodi (Badger AM et al., *J. Pharmac. Env. Therap.*, 1996, 279:1453-1461.). U testu su korišteni Balb/C mužjaci, 8-12 tjedana starosti, u grupama od 6-10 životinja. Životinje su tretirane p.o. bilo samo otapalom (u negativnoj i pozitivnoj kontroli), bilo otopinama supstanci 30 min prije no što su tretirane i.p. LPS-om (*E. coli* serotip 0111:B4, Sigma) u dozi od 1-25 µg/životinji. Dva sata kasnije životinje su eutanizirane pomoću i.p. injekcije Roumpun-a (Bayer) i Ketanest-a (Park-Davis). Uzorak krvi od svake životinje uziman je u "Vacutainer" tube (Becton Dickinson) te je plazma odvojena prema uputama proizvođača. Razina TNF-α u plazmi bila je određena pomoću ELISA-postupka (Biosource, R&D Systems) prema postupku propisanom od proizvođača. Osjetljivost testa bila je < 3 pg/mL TNF-α. Razina IL-1 određena je ELISA-postupkom (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF-α ili IL-1 izračunavan je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK}) / (\text{PK-NK})] * 100.$$

15 Aktivni su spojevi koji kod doze od 10 mg/kg pokazuju 30% inhibicije produkcije TNF-α ili više.

"Writhing" test za analgetsku aktivnost

20 U ovom testu bol se izaziva injekcijom iritanta, najčešće octene kiseline, u peritonealnu šupljinu miša. Životinje reagiraju karakterističnim istezanjima po kojima je test dobio ime. (Collier HOJ et al., *Pharmac. Chemother.*, 1968, 32:295-310; Fukawa K et al., *J. Pharmacol. Meth.*, 1980, 4:251-259; Schweizer A et al., *Agents Actions*, 1988, 23:29-31). Test je pogodan za određivanje analgetske aktivnosti spojeva. Postupak: korišteni su Balb/C miševi (Charles River, Italy) starosti 8-12 tjedana, muškog spola. Kontrolna grupa dobila je p.o. metil-celulozu 30 minuta prije i.p. aplikacije octene kiseline u koncentraciji od 0.6%, a test-grupe su doble p.o. standard (acetilsalicilnu kiselinsku) ili test supstance u metil-celulozi 30 minuta prije i.p. aplikacije 0.6%-tne octene kiseline (volumen 0.1 mL/10 g). Miševi su smještani pojedinačno pod staklene ljevkе te se tijekom 20 minuta bilježio broj istezanja za svaku životinju. Postotak inhibicije istezanja izračunavan je prema formuli:

$$30 \% \text{ inhibicije} = [(\text{srednja vrijednost broja istezanja u kontrolnoj grupi-broj istezanja u test grupi}) / \text{broj istezanja u kontrolnoj grupi}] * 100.$$

Aktivni su spojevi koji pokazuju analgetsku aktivnost kao i acetilsalicilna kiselina ili bolju.

In vivo model LPS izazvanog šoka u miševa

35 Korišteni su Balb/C miševi muškog spola stari 8-12 tjedana (Charles River, Italy). LPS izoliran iz *Serratia marcessans* (Sigma, L-6136) razrijeden je u sterilnoj fiziološkoj otopini. Prva injekcija LPS dana je intradermalno u dozi od 4 µg/mišu. 18-24 sata kasnije davan je LPS i.v. u dozi od 200 µg/mišu. Kontrolna grupa dobila je dvije injekcije LPS-a na gore opisani način. Test grupe doble su supstance p.o. pola sata prije svake aplikacije LPS-a. Promatrano je preživljjenje nakon 24 sata.

Aktivni su spojevi kod kojih je preživljavanje kod doze od 30 mg/kg 40% ili bolje.

45 Spojevi iz Primjera 8 i Primjera 9 pokazuju aktivnost u najmanje dva ispitivana testa iako ovi rezultati predstavljaju samo ilustraciju biološke aktivnosti spojeva, ali ni u čemu ne ograničavaju ovaj izum.

POSTUPCI PRIPRAVE S PRIMJERIMA

50 Ovaj izum ilustriran je slijedećim primjerima koji ga ne limitiraju ni u kom pogledu.

Primjer 1

1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid (15; Tablica I)

55 U otopinu spoja 5 (1,8 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (10,0 mL) dodana je, uz miješanje pri -78°C, 1,6 M otopina *n*-butillitija u heksanu (5,4 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri -78°C, zatim je dodan suhi *N,N*-dimetilformamid (4,5 mmol) i reakcijska smjesa miješana je još 1 sat pri sobnoj temperaturi, potom je razrijedena vodom te ekstrahirana etil-acetatom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt.

60 Prema gornjem postupku polazeći od spojeva 6-14 priređeni su spojevi:
1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

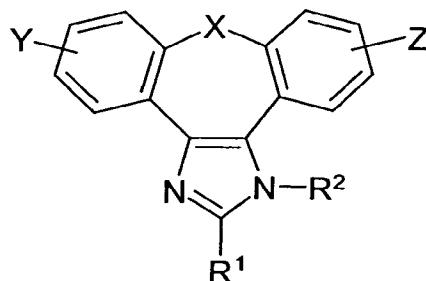
1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 5-kloro-1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 11-kloro-1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 5-kloro-1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 11-kloro-1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid (Tablica I, spojevi 16-24).

10 Primjer 2

3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metilni ester (25;Tablica I)

U otopinu spoja 18 (0,82 mmol) u toluenu (25,0 mL) dodan je uz miješanje metil(trifenilfosforaniliden)-acetat (0,82 mmol). Reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklorometanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

15 Tablica I



20

Spoj	X	Y	Z	R ¹	R ²	MS (m/z)	¹ H NMR (ppm, CDCl_3)
15	O	H	H	CHO	Me	MH^+ 277,4	9,97 (s, 1H), 7,94-7,29 (m, 8H), 4,22 (s, 3H)
16	S	H	H	CHO	Me	MH^+ 293,1	10,00 (s, 1H), 7,95-7,33 (m, 8H), 4,14 (s, 3H)
17	O	H	H	CHO	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	MNa^+ 367,5	9,94 (s, 1H), 7,92-7,16 (m, 13H), 4,89 (t, 2H), 3,14 (t, 2H)
18	S	H	H	CHO	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	MH^+ 383,1	9,92 (s, 1H), 7,93-7,04 (m, 13H), 5,13-4,66 (m, 2H), 3,07-2,89 (m, 2H)
19	O	H	H	CHO	SEM ^a	MNa^+ 415,2	10,07 (s, 1H), 8,07-7,29 (m, 8H), 5,89 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 1,03 (t, 2H), 0,03 (s, 9H)
20	S	H	H	CHO	SEM	MNa^+ 431,1	10,03 (s, 1H), 7,95-7,34 (m, 8H), 6,11-5,41 (m, 2H), 3,86-3,66 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)
21	O	5-Cl	H	CHO	SEM	MNa^+ MeOH 481,1	9,99 (s, 1H), 8,08-7,23 (m, 7H), 5,88 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 1,03 (t, 2H), 0,03 (s, 9H)
22	O	H	11-Cl	CHO	SEM	MNa^+ MeOH 481,1	10,01 (s, 1H), 8,10-7,28 (m, 7H), 5,86 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 1,07 (t, 2H), 0,03 (s, 9H)
23	S	5-Cl	H	CHO	SEM	MNa^+ 465,1	10,02 (s, 1H), 7,92-7,31 (m, 7H), 6,09 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 3,87-3,67 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)
24	S	H	11-Cl	CHO	SEM	MNa^+ 465,1	10,02 (s, 1H), 7,98-7,36 (m, 7H), 6,16 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 3,89-3,71 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)
25	S	H	H	MAA ^b	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	MH^+ 439,3	7,91-6,89 (m, 15H), 4,74-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H)

a) SEM = $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$

b) MAA = $\text{CH}_3\text{OCOCH}=\text{CH}$

Primjer 3*(1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol* (26; Tablica II)

U otopinu aldehida 15 (0,6 mmol) u metanolu (20,0 mL) dodan je, uz miješanje pri 0°C, natrij-bor-hidrid (0,9 mmol). Reakcijska smjesa miješana je jedan sat pri 0°C, potom je zagrijana na sobnu temperaturu i neutralizirana octenom kiselinom. Metanol je uparen pod sniženim tlakom. U ostatak nakon uparavanja dodana je voda i zatim je ekstrahiran diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

Prema gornjem postupku polazeći od spojeva 16-24 priređeni su spojevi:

(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

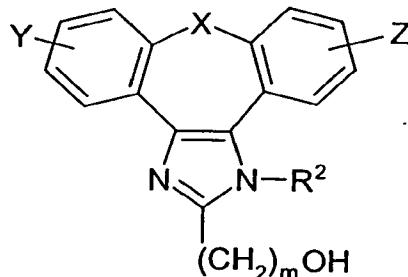
[11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol

(Tablica II, spojevi 27-35).

Primjer 4*3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol* (36; Tablica II)

U suspenziju litij-aluminij-hidrida (2,9 mmol) u suhom dietil-eteru (20,0 mL) dokapana je otopina estera 25 (0,65 mmol) u suhom dietil-eteru (5,0 mL). Reakcijska smjesa miješana je 2 sata pri sobnoj temperaturi, potom je suvišak litij-aluminij-hidrida razoren dodatkom dietil-etera i vode. Nastali bijeli talog odfiltriran je, a filtrat je nakon sušenja nad bezvodnim Na₂SO₄ uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt.

Tablica II



Spoj	X	Y	Z	m	R ²	MS (m/z)	¹ H NMR (ppm)	
							26	27
26	O	H	H	1	Me	MH ⁺ 279,1	7,76-7,25 (m, 8H), 5,57 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (s, 3H) (DMSO-d ₆)	7,78-7,32 (m, 8H), 5,53 (t, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,81 (s, 3H) (DMSO-d ₆)
27	S	H	H	1	Me	MH ⁺ 295,2		
28	O	H	H	1	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 369,3		
29	S	H	H	1	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 385,4	7,83-6,95 (m, 13H), 4,75-4,43 (m, 4H), 2,87- 2,72 (m, 2H) (CDCl ₃)	
30	O	H	H	1	SEM ^a	MH ⁺ 395,0	7,86-7,31 (m, 8H), 5,70 (t, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 3,69 (t, 2H), 0,94 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (DMSO-d ₆)	
31	S	H	H	1	SEM	MH ⁺ 411,0	7,91-7,32 (m, 8H), 5,57-5,45 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,31 (br, 1H), 3,71-3,45 (m, 2H), 1,27 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)	

32	O	5-Cl	H	1	SEM	MNa ⁺ 451,3	8,06-7,18 (m, 7H), 5,69 (br, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,88-3,75 (m, 2H), 1,05 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
33	O	H	11-Cl	1	SEM	MNa ⁺ 451,3	8,03-7,30 (m, 7H), 5,61 (br, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,88-3,75 (m, 2H), 1,05 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
34	S	5-Cl	H	1	SEM	MH ⁺ 445,1	-
35	S	H	11-Cl	1	SEM	MH ⁺ 445,1	-
36	S	H	H	3	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 413,2	8,01-6,94 (m, 13H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,29- 4,19 (m, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,80-2,63 (m, 4H), 1,85 (q, 2H) (CDCl ₃)

a) SEM = (CH₃)₃SiCH₂CH₂OCH₂

Primjer 5

5 a) *Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂, R² = CH₃)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2,9 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,5 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 26 (0,2 mmol) u toluenu (10,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,83-7,23 (m, 8H), 4,81 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 2,77 (s, 6H);
MS (m/z): 350,2 [MH⁺].

15 b) *Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin*
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂, R² = CH₃)

Reakcijom alkohola 26 (0,2 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,8 mmol) dobiven je uljasti produkt;
¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,84-7,20 (m, 8H), 4,75 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,13 (qn, 2H);
MS (m/z): 364,3 [MH⁺].

Primjer 6

25 a) *Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂, R² = CH₃)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (4,9 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (3,8 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 27 (0,35 mmol) u toluenu (10,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran uljasti produkt;
¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,89-7,32 (m, 8H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,64 (s, 6H);
MS (m/z): 366,3 [MH⁺].

35 b) *Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin*
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂, R² = CH₃)

Reakcijom alkohola 27 (0,35 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (4,9 mmol) dobiven je uljasti produkt;
¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,89-7,28 (m, 8H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,45 (s, 6H), 1,98 (qn, 2H);
MS (m/z): 380,3 [MH⁺].

Primjer 7

45 a) *Dimetil-[2-(1-senetil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂, R² = C₆H₅CH₂CH₃)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (3,1 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,6 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 28 (0,22 mmol) u toluenu (10 mL). Reakcijska

smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

5 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,82-6,99 (m, 13H), 4,61 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,84 (s, 6H);
 MS(m/z): 440,3 [MH^+].

b) *Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin*

(I; $X = O$, $Y = Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$)

Reakcijom alkohola 28 (0,21 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,9 mmol) dobiven je uljasti produkt;

10 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,84-7,02 (m, 13H), 4,57 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,21-2,16 (m, 2H);
 MS(m/z): 454,3 [MH^+].

15 MS(m/z): 454,3 [MH^+].

Primjer 8

a) *Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*

(I; $X = S$, $Y = Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$)

20 U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (4,2 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (3,3 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 29 (0,3 mmol) u toluenu (10 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

25 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,86-6,95 (m, 13H), 4,75-4,22 (m, 4H), 3,83-3,68 (m, 2H), 2,92-2,67 (m, 4H), 2,55 (s, 6H);
 MS(m/z): 456,3 [MH^+].

b) *Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin*

(I; $X = S$, $Y = Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$)

Reakcijom alkohola 29 (0,5 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (7,2 mmol) dobiven je uljasti produkt;

30 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,87-6,98 (m, 13H), 4,64-4,18 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,77-2,74 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 1,99 (m, 2H);
 MS(m/z): 470,2 [MH^+].

35 MS(m/z): 470,2 [MH^+].

Primjer 9

a) *Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilikil-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin*

(I; $X = O$, $Y = Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)

40 *Dimetil-[2-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*

(I; $X = O$, $Y = Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$, $R^2 = H$)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (7,5 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5,9 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 30 (0,53 mmol) u toluenu (8 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je *dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilikil-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin* u obliku uljastog produkta;

45 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,84-7,23 (m, 8H), 5,52 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 0,99 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);
 MS(m/z): 466,3 [MH^+].

55 U otopinu *dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilikil-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amina* (0,34 mmol) u metanolu (9,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (3,3 mL). Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je *dimetil-[2-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin* u obliku uljastog produkta;

60 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 8,15-7,17 (m, 8H), 4,86 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,75 (s, 6H);
 MS(m/z): 336,0 [MH^+].

b) *Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin*
 $(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_3OCH_2, R^2 = (CH_3)_3Si(CH_2)_2OCH_2)$
Dimetil-[3-(1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
 $(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_3OCH_2, R^2 = H)$

5 Reakcijom alkohola 30 (0,49 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (6,9 mmol) dobiven je *dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin* u obliku uljastog produkta;
 1H NMR (ppm, CDCl₃): 7,84-7,23 (m, 8H), 5,49 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,72-3,67 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,03 (qn, 2H), 0,99 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);
10 MS(m/z): 480,3 [MH⁺].

Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je *dimetil-[3-(1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin* u obliku uljastog produkta;
15 1H NMR (ppm, CDCl₃): 12,32 (s, 1H), 8,17-7,29 (m, 8H), 5,20 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,16 (m, 2H);
MS(m/z): 350,1 [MH⁺].

c) *3-[1-(2-Trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin*
 $(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R^1 = H_2N(CH_2)_3OCH_2, R^2 = (CH_3)_3Si(CH_2)_2OCH_2)$
20 *3-(1H-8-Oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin*
 $(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R^1 = H_2N(CH_2)_3OCH_2, R^2 = H)$
Reakcijom alkohola 30 (0,94 mmol) i 3-aminopropilklorid-hidroklorida (10,0 mmol) dobiven je *3-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin* u obliku uljastog produkta;
25 MS(m/z): 452,2 [MH⁺].

30 Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je *3-(1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin* u obliku uljastog produkta;
MS(m/z): 322,1 [MH⁺].

30 Primjer 10

a) *Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin*
 $(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_2OCH_2, R^2 = (CH_3)_3Si(CH_2)_2OCH_2)$
Dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin
35 $(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_2OCH_2, R^2 = H)$
U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (7,6 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (6,0 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 31 (0,55 mmol) u toluenu (8,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je *dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin* u obliku uljastog produkta;
40 1H NMR (ppm, CDCl₃): 8,15-7,31 (m, 8H), 5,98-5,84 (m, 2H), 5,57-5,35 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 0,88 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);
45 MS(m/z): 482,2 [MH⁺].

U otopinu *dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amina* (0,32 mmol) u metanolu (7,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (3,2 mL). Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je *dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin* u obliku uljastog produkta;
50 1H NMR (ppm, CDCl₃): 8,01-7,37 (m, 8H), 5,34-5,30 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,94 (m, 6H);
MS(m/z): 352,3 [MH⁺].

55 b) *Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin*
 $(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_3OCH_2, R^2 = (CH_3)_3Si(CH_2)_2OCH_2)$
Dimetil-[3-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
 $(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_3OCH_2, R^2 = H)$

60 Reakcijom alkohola 31 (0,58 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (8,1 mmol) dobiven je *dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilik-ekoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin* u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,95-7,29 (m, 8H), 5,60-5,49 (m, 2H), 4,98-4,87 (m, 2H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,68-3,39 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,26 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);
MS(m/z): 496,4 [MH⁺].

5 Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je *dimetil-[3-(1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin* u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 12,00 (bs, 1H), 7,97-7,39 (m, 8H), 5,10 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,88 (m, 6H), 2,13 (m, 2H);

MS(m/z): 366,1 [MH⁺].

10 Primjer 11

a) *{3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin*

(I; X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₂)

[3-(5-Kloro-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin (I; X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂, R² = H)

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,1 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (1,7 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 32 (0,15 mmol) u toluenu (5,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je *{3-[5-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin* u obliku uljastog produkta;

MS(m/z): 514,0 [MH⁺].

Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je *{3-(5-kloro-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil}-dimetil-amin* u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 8,17-7,16 (m, 7H), 4,76 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,06 (qn, 2H);

MS(m/z): 384,1 [MH⁺].

b) *3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin*

(I; X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = H₂N(CH₂)₃OCH₂, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₂)

3-(5-Kloro-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin

(I; X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = H₂N(CH₂)₃OCH₂, R² = H)

Reakcijom alkohola 32 (0,46 mmol) i 3-aminopropilklorid-hidroklorida (6,4 mmol) dobiven je *3-[5-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin* u obliku uljastog produkta;

MS(m/z): 486,1 [MH⁺].

Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je *3-(5-kloro-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin* u obliku uljastog produkta;

MS(m/z): 356,2 [MH⁺].

45 Primjer 12

a) *{2-[11-Kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}-dimetil-amin*

(I; X = O, Y = H, Z = 11-Cl, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₂)

[2-(11-Kloro-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin

(I; X = O, Y = H, Z = 11-Cl, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂, R² = H)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (3,6 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,9 mL) dodana je katalitička količina benziltrietilamonijeva klorida te otopina alkohola 33 (0,26 mmol) u toluenu (6 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je *{2-[11-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}-dimetil-amin* u obliku uljastog produkta;

MS(m/z): 499,9 [MH⁺].

60 U otopinu *{2-[11-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oks-a-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}-dimetil-amin* (0,13 mmol) u metanolu (3,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (1,3 mL).

Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je $\{2-(11\text{-kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil}\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): 8,12-7,15 (m, 7H), 4,86 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,70 (s, 6H);
 $\text{MS}(m/z)$: 370,1 [MH^+].

b) $\{3-[11\text{-Kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}\}-dimetil-amin$

(I; $X = O$, $Y = H$, $Z = 11\text{-Cl}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)
 $\{3-(11\text{-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil}\}-dimetil-amin$

(I; $X = O$, $Y = H$, $Z = 11\text{-Cl}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = H$)

Reakcijom alkohola 33 (0,15 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,1 mmol) dobiven je $\{3-[11\text{-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 514,2 [MH^+].

Nakon uklanjanja N -zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je $\{3-(11\text{-kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil}\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 384,1 [MH^+].

Primjer 13

a) $\{2-[5\text{-Kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}\}-dimetil-amin$

(I; $X = S$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)
 $\{2-(5\text{-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil}\}-dimetil-amin$

(I; $X = S$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = H$)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (4,8 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (3,8 mL) dodana je katalitička količina benziltrietylamonijeva klorida te otopina alkohola 34 (0,35 mmol) u tolenu (10,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je $\{2-[5\text{-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 516,5 [MH^+].

U otopinu $\{2-[5\text{-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}\}-dimetil-amin$ (0,21 mmol) u metanolu (6,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (2,0 mL). Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijedena vodom te ekstrahirana s diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je $\{2-(5\text{-kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil}\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 386,1 [MH^+].

b) $\{3-[5\text{-Kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}\}-dimetil-amin$

(I; $X = S$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)
 $\{3-(5\text{-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil}\}-dimetil-amin$ (I; $X = S$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = H$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $R^2 = H$)

Reakcijom alkohola 34 (0,34 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (4,8 mmol) dobiven je $\{3-[5\text{-kloro-1-(2-trimetilsilikil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 530,2 [MH^+].

Nakon uklanjanja N -zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je $\{3-(5\text{-kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil}\}-dimetil-amin$ u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 400,0 [MH^+].

Primjer 14

Dimetil-{3-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoksi]-propil}-amin
(1; $X = S$, $Y = Z = H$, $m = 3$, $R^1 = (CH_3)_2N(CH_2)_3O(CH_2)_2CH_2$, $R^2 = C_6H_5CH_2CH_2$)

5 U otopinu 2-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,6 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,2 mL) dodana je katalitička količina benziltrietylamonijeva klorida te otopina alkohola 36 (0,19 mmol) u toluenu (5,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;
10 MS(m/z): 498,4 [MH^+].

PRIPRAVA POLAZNIH SPOJEVA**Postupak A**

1H-8-Oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (1; Tablica III)

15 U otopinu *dibenzo[b,f]oksepin-10,11-diona* (9,6 mmol) u octenoj kiselini (30,0 mL) dodan je amonijev acetat (96,0 mmol) i paraformaldehid (11,5 mmol). Reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana 4 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom, neutralizirana amonijevim hidroksidom te ekstrahirana etilom pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

20 Prema gornjem postupku polazeći od spojeva:

dibenzo[b,f]tiepin-10,11-diona;

2-kloro-dibenzo[b,f]oksepin-10,11-diona;

2-kloro-dibenzo[b,f]tiepin-10,11-diona

priređeni su:

1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;

5-kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;

5-kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen

(Tablica III, spojevi 2-4).

Postupak B

1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (5; Tablica III)

35 U otopinu spoja 1 (2,8 mmol) u suhom tetrahidrofurantu (20,0 mL) dodana je, uz miješanje pri $0^\circ C$, 60%-tna suspenzija natrijevog hidrida u mineralnome ulju (8,4 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 30 minuta pri $0^\circ C$, zatim je dodan metil-jodid (4,2 mmol) i reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana još 5 sati, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

40 Prema gornjem postupku polazeći od spoja 2 priređen je *1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen* (6; Tablica III).

Postupak C

1-Fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (7; Tablica III)

45 U otopinu spoja 1 (2,6 mmol) u suhom tetrahidrofurantu (20,0 mL) dodana je, uz miješanje pri $0^\circ C$, 60%-tna suspenzija natrijevog hidrida u mineralnome ulju (8,0 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 30 minuta pri $0^\circ C$, zatim je dodan 50 2-feniletil-bromid (5,2 mmol) i katalitička količina tetra-*n*-butilamonijeva jodida i reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana 5 sati, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

55 Prema gornjem postupku polazeći od spoja 2 priređen je *1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen* (8; Tablica III).

Postupak D

1-(2-Trimetilsilikil-ekoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (9; Tablica III)

60 U otopinu spoja 1 (1,1 mmol) u suhom tetrahidrofurantu (7,0 mL) dodana je, uz miješanje pri $0^\circ C$, 60%-tna suspenzija natrijevog hidrida u mineralnome ulju (3,2 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 30 minuta pri $0^\circ C$, zatim je dodan

2-(trimetilsilil)etoksimetil-klorid (1,1 mmol) i reakcijska smjesa miješana je još 3 sata na sobnoj temperaturi, potom je razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

5

Prema gornjem postupku polazeći od spoja 2 priređen je

1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (10; Tablica III).

Polazeći od spoja 3 priređeni su izomeri:

5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;

11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen,

a polazeći od spoja 4 priređeni su izomeri:

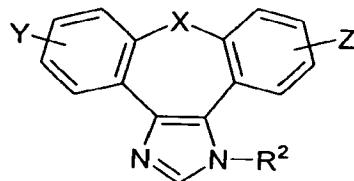
5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;

11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen

(Tablica III, spojevi 11-14).

15

Tablica III



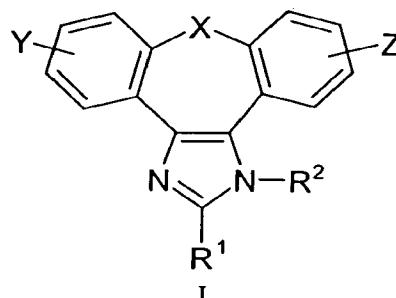
Spoj	X	Y	Z	R^2	MS (m/z)	^1H NMR (ppm)
1	O	H	H	H	MH^+ 235,4	12,92 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,26 (m, 8H) (DMSO-d_6)
2	S	H	H	H	MH^+ 250,8	12,91 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,35 (m, 8H) (DMSO-d_6)
3	O	5-Cl	H	H	MH^+ 268,8	13,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,29 (m, 7H) (DMSO-d_6)
4	S	5-Cl	H	H	MH^+ 284,9	13,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77-7,42 (m, 7H) (DMSO-d_6)
5	O	H	H	Me	MH^+ 249,2	7,95 (s, 1H), 7,91-7,21 (m, 8H), 3,95 (s, 3H) (CDCl_3)
6	S	H	H	Me	MH^+ 265,1	7,94-7,28 (m, 9H), 3,88 (s, 3H) (CDCl_3)
7	O	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	MH^+ 339,3	7,96-7,09 (m, 14H), 4,55 (t, 2H), 3,11 (t, 2H) (CDCl_3)
8	S	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	MH^+ 355,3	8,25 (s, 1H), 7,98-7,03 (m, 13H), 4,73-4,44 (m, 2H), 2,98 (t, 2H) (CDCl_3)
9	O	H	H	SEM ^a	MH^+ 365,2	8,38 (s, 1H), 7,92-7,20 (m, 8H), 5,50 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 0,99 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl_3)
10	S	H	H	SEM	MH^+ 381,3	8,57 (s, 1H), 8,01-7,37 (m, 8H), 5,62-5,38 (m, 2H), 3,92-3,66 (m, 2H), 1,06-0,95 (m, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl_3)
11	O	5-Cl	H	SEM	MH^+ 399,1	8,49 (s, 1H), 8,37-7,21 (m, 7H), 5,55 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 1,04 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl_3)
12	O	H	11-Cl	SEM	MH^+ 399,1	8,48 (s, 1H), 7,97-7,27 (m, 7H), 5,53 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 1,07 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl_3)
13	S	5-Cl	H	SEM	MH^+ 415,0	8,36 (s, 1H), 8,00-7,33 (m, 7H), 5,59-5,48 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl_3)
14	S	H	11-Cl	SEM	MH^+ 414,9	8,40 (s, 1H), 8,07-7,33 (m, 7H), 5,67-5,49 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl_3)

20

a) SEM = $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule I



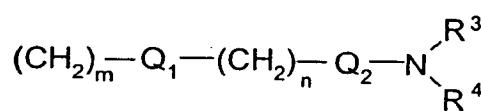
5

naznačen time da

X može biti CH_2 , ili heteroatom kao O, S, $\text{S}(\text{=O})$, $\text{S}(\text{=O})_2$, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina;
 Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo
 10 koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil,
 halo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluormetoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil,
 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil})\text{amino}$, $\text{N,N-di}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil})\text{amino}$, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinitil,
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinitil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

10

R^1 može biti halogen, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, ariloksi, amino, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-alkil})\text{amino}$, $\text{N,N-di}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-alkil})\text{amino}$,
 15 $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilamino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoiloksi, karboksi, po potrebi
 supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksikarbonil ili ariloksikarbonil, karbamoil, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-alkil})\text{karbamoil}$,
 $\text{N,N-di}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-alkil})\text{karbamoil}$, cijano, nitro
 ili supstituent prikazan formulom II:



20

gdje

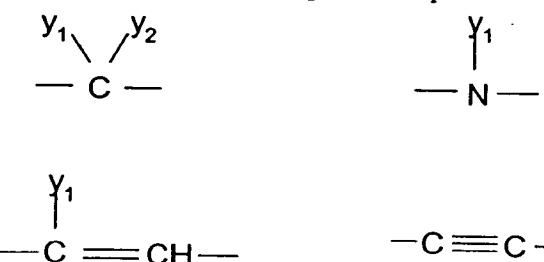
R^3 i R^4 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po
 potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

25

Q_1 i Q_2 neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:



gdje supstituenti

Y_1 i Y_2 neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil ili aril, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil,
 sulfinitil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinitil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

30

R^2 ima značenje vodika, po potrebi supstituiranog ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkila ili arila) ili zaštitne skupine: formil,
 $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksikarbonil arilalkoksikarbonil, aroil, arilalkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsili;

kao i na njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate.

2.

2. Spoj prema zahtjevu 1. naznačen time da X ima značenje S ili O.

35

3. Spoj prema zahtjevu 2. naznačen time da Y i Z imaju značenje H ili Cl.

4.

4. Spoj prema zahtjevu 3. naznačen time da R^1 ima značenje CHO ili $\text{CH}_3\text{OCOCH=CH}$, a R^2 ima značenje H, CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ ili
 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$.

5.

5. Spoj prema zahtjevu 3. naznačen time da R^1 ima značenje $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, a R^2 ima značenje H, CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ ili
 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$.

40

6. Spoj prema zahtjevu 5. naznačen time da simbol m ima značenje 1 ili 3.

7.

7. Spoj prema zahtjevu 3. naznačen time da R^1 ima značenje formule II.

8. Spoj prema zahtjevu 7. naznačen time da simbol m ima značenje 1 ili 3, Q₁ značenje O, n značenje 1 ili 2, Q₂ značenje CH₂, R² ima značenje H, CH₃, C₆H₅CH₂CH₂ ili (CH₃)₃SiCH₂CH₂OCH₂, a R³ i R⁴ imaju značenje H i ili CH₃.

9. Selektirani spojevi prema zahtjevu 4.:

5 *1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;*
1-Metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
1-Fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
10 5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metilni ester.

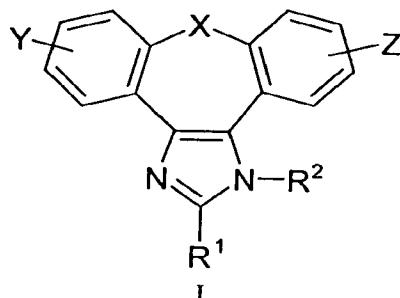
10 10. Selektirani spojevi prema zahtjevu 6.:

(1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
(1-Metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
(1-Fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
[1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;
[1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;
[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;
[11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;
[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;
[11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;
3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol.

15 11. Selektirani spojevi i soli prema zahtjevu 8.:

Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin;
Dimetil-[2-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin;
Dimetil-[3-(1H-8-Okса-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin;
Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin;
Dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin;
Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin;
Dimetil-[2-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin;
Dimetil-[3-(1H-8-Okса-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin;
Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin;
Dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
{3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin;
{3-[5-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin;
{3-[5-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin};
{2-[11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}-dimetil-amin;
{2-(11-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil}-dimetil-amin;
{3-[11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin;
{3-[11-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin;
{2-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil}-dimetil-amin;
{2-(5-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil}-dimetil-amin;
{3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin;
{3-[5-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil}-dimetil-amin;

12. Postupak za pripravu spojeva formule I.



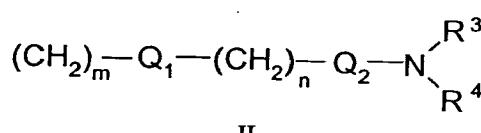
5 gdje

X može biti CH₂, ili heteroatom kao O, S, S(=O), S(=O)₂, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina;

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, C₁-C₄-alkil, C₂-C₄-alkenil, C₂-C₄-alkinil, N-(C₁-C₄-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil, karboksi, C₁-C₄-alkoksikarbonil, cijano, nitro;

10 R¹ može biti halogen, hidroksi, C₁-C₇-alkoksi, ariloksi, amino, N-(C₁-C₇-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₇-alkil)amino, C₁-C₇-alkilamino, amino-C₁-C₇-alkoksi, C₁-C₇-alkanoil, aroil, C₁-C₇-alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran C₁-C₇-alkoksikarbonil ili ariloksikarbonil, karbamoil, N-(C₁-C₇-alkil)karbamoil,

15 N,N-di(C₁-C₇-alkil)karbamoil, cijano, nitro ili supstituent prikazan formulom II:



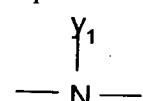
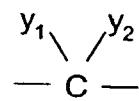
gdje

20 R³ i R⁴ istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, C₁-C₄-alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

Q₁ i Q₂ neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:

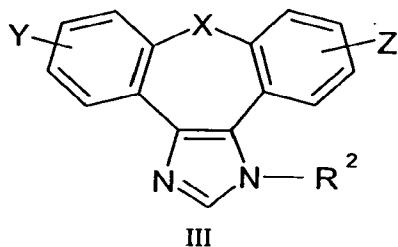


25 gdje supstituenti

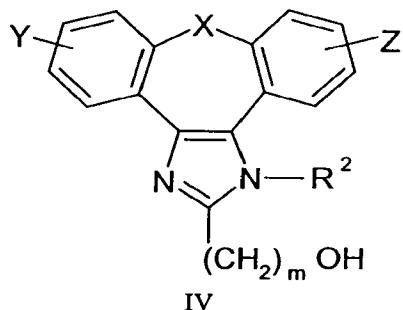
y₁ i y₂ neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran C₁-C₄-alkil ili aril, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, C₁-C₄-alkanoil, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

30 R² ima značenje vodika, po potrebi supstituiranog (C₁-C₇-alkila ili arila) ili zaštitne skupine: formil, C₁-C₇-alkanoil, C₁-C₇-alkoksikarbonil, arilalkoksikarbonil, aroil, arilalkil, C₁-C₇-alkilsilil; kao i na njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate naznačen time da postupak priprave uključuje:

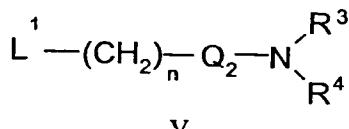
35 a) za spojeve formule I, gdje R¹ ima značenje CHO formiliranje spojeva formule III:



5 b) za spojeve formule I, gdje Q₁ ima značenje -O- reakciju alkohola formule IV

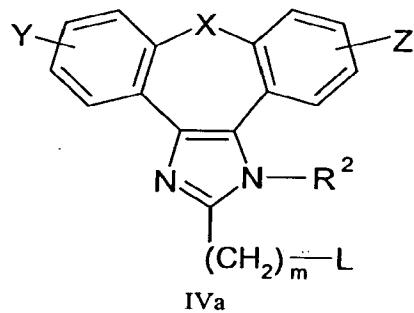


sa spojevima formule V:

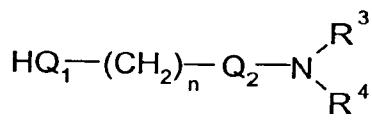


gdje L¹ ima značenje odlazeće skupine

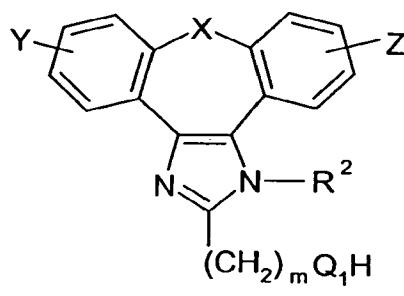
10 c) za spojeve formule I, gdje Q₁ ima značenje -O-, -NH-, -S-, ili -C≡C- reakciju spojeva formule IVa:



gdje L ima značenje odlazeće skupine
sa spojevima formule Va:



20 d) za spojeve gdje Q₁ ima značenje -O-, -NH- ili -S- reakciju spojeva formule IVb:



IVb

sa spojevima formule V, gdje L¹ ima značenje odlazeće skupine

5 e) za spojeve gdje Q₁ ima značenje -C=C-
 reakciju spojeva formule IVb, gdje Q₁ ima značenje karbonila, sa fosfornim ilidima.

13. Upotreba spojeva formule I prema zahtjevima 4. i 5. **naznačena time** da se takvi spojevi koriste kao međuproizvodi za pripravu novih spojeva 1,3-diaza dibenzoazulenskog reda s anti-inflamatornim djelovanjem.

14. Upotreba spojeva formule I prema zahtjevu 7. **naznačena time** da se takvi spojevi upotrebljavaju u liječenju i profilaksi bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti izazvanog prekomernom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale s time da se netoksična doza pogodnih farmaceutskih pripravaka može aplicirati per os, parenteralno ili lokalno.

15 **SAŽETAK**

Ovaj izum odnosi se na derive 1,3-diaza-dibenzozulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuproizvode za njihovu pripravu, kao i na njihove anti-inflamatorne učinke, a posebno na inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- α (TNF- α od engl. tumor necrosis factor- α), inhibiciju produkcije interleukina-1 (IL-1) te na njihovo analgetsko djelovanje.